

С.РБОЛДЫРЕВА, д.м.н., Детская городская больница №1, С.-Петербург;  
А.Ю.ЕРМАКОВ, к.м.н., с.н.с., НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва

# Фокальные эпилепсии у детей:

## ВОЗМОЖНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ОЧАГА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

**В связи с тем, что в последнее время появился широкий выбор антиэпилептических препаратов (АЭП), возникла необходимость индивидуально подбирать их для лечения данного заболевания, основываясь не только на типе приступов и эпилептического синдрома, но и учитывая индивидуальные клинико-инструментальные характеристики эпилептического процесса у конкретного больного [1,2]. Большинство экспертов рекомендуют включать в стандарты лечения парциальных эпилепсий у детей карбамазепин (CBZ), препараты вальпроевой кислоты (VPA), топирамат (TRM), а также относительно недавно появившийся на отечественном рынке окскарбазепин (ОХС) [3—8]. Было показано, что эффективность АЭП и спектр их нежелательных эффектов могут зависеть от локализации очага [9—11].**

*Ключевые слова: эпилепсия, приступы, антиконвульсанты, карбамазепин, вальпроевая кислота, топирамат, окскарбазепин*

**Д**ля сравнения эффективности проведения медикаментозной терапии в зависимости от локализации очага при симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсиях у детей было предпринято ретроспективное исследование, основанное на данных реальной клинической практики. Из 3260 пациентов с симптоматическими и криптогенными парциальными эпилепсиями были отобраны пациенты, у которых топика очага не вызывала сомнения. В исследование не были включены больные с неясной локализацией очага и мультифокальными эпилепсиями, а также случаи, где могли быть заподозрены идиопатические эпилепсии. В группу вошло 205 пациентов с височной медиальной эпилепсией, 106 пациентов с затылочными эпилепсиями и 277 пациентов с лобными эпилепсиями. Возраст дебюта заболевания составлял от 2 месяцев до 17 лет, а срок наблюдения от момента последнего изменения терапии — от 3 до 10 лет.

Под эффективностью препарата в данном исследовании понимали его способность обеспечить ремиссию в течение не менее 3 лет.

По клиническим характеристикам, а также данным ЭЭГ и МРТ, достоверных различий между группами, получавшими CBZ, VPA, TRM, выявлено не было, что позволило провести прямое сравнение эффективности препаратов.

В целом во всех трех группах эффективность VPA была выше по сравнению с CBZ и TRM (при височных 79% против 61%,  $p < 0,05$  для CBZ и 53%,  $p < 0,001$  для TRM; при затылочных 69% против 36%,  $p < 0,01$  для CBZ и 8% для TRM,  $p < 0,001$ ; при лобных 56% против 22%,  $p < 0,001$  для CBZ и 10% для TRM,  $p < 0,001$ ). Если TRM показал эффективность, сравнимую с CBZ в группе больных с палеокортикальной эпилепсией (53 и 61% соответственно), то в группе пациентов с неокортикальными эпилепсиями CBZ позволил достичь долговременной ремиссии у большего числа пациентов (при затылочных

36% против 8% для TRM,  $p < 0,001$ ; при лобных — 22% против 10% для TRM,  $p < 0,01$ ).

Помимо этого при палеокортикальной эпилепсии риск аггравации приступов после применения CBZ был значительно выше (10%), чем при применении VPA (1%,  $p < 0,001$ ) и TRM (3%,  $p < 0,01$ ). При неокортикальных эпилепсиях риск аггравации после применения TRM был таким же высоким, как при применении CBZ (при затылочных 13 и 12%,  $p > 0,05$ ; при лобных эпилепсиях 16 и 15%,  $p > 0,05$  соответственно). При применении VPA аггравация приступов во всех группах встречалась значительно реже, чем после применения CBZ при любой локализации и чем после применения TRM при неокортикальных эпилепсиях — 0—1% случаев ( $p < 0,001$  для всех групп).

Во всех возрастных группах эффективность VPA была максимальной при любой локализации очага. При височной медиальной эпилепсии эффективность TRM при дебюте заболевания до 1 года выше, чем у CBZ (20 против 0%,  $p < 0,05$ ), а от 7 до 15 лет была сопоставима с таковой у VPA (66—80% для TRM и 49—56% для CBZ,  $p < 0,01$ ; 81—84% для VPA,  $p < 0,001$ ). При назначении TRM у детей при затылочной эпилепсии с дебютом заболевания до 10 лет достичь ремиссии не удалось ни в одном случае, а при дебюте заболевания после 10 лет эффективность TRM была сопоставима с таковой при применении CBZ (58 и 56%,  $p > 0,05$  соответственно), но уступала VPA (95%,  $p < 0,001$ ). При лобных эпилепсиях назначение TRM позволило достичь полного контроля над приступами, главным образом у детей с ранним дебютом заболевания, у которых его эффективность была сопоставима с CBZ (10—28% и 16—23%,  $p > 0,05$  соответственно). При височной медиальной и затылочной эпилепсиях эффективность CBZ увеличивается с возрастом (с 0 до 52%,  $p < 0,001$  при височной и с 17 до 67%,  $p < 0,001$  при затылочной эпилепсии), а при лобной — не зависит от возраста дебюта заболевания (16—25%,  $p > 0,05$ ).

Как при криптогенных, так и при симптоматических формах любой локализации эффективность VPA была максимальной ( $p < 0,001$  для всех групп по сравнению с CBZ, а так-

Новая  
уникальная  
форма!

Новый  
**Депакин**  
**Хроносфера**  
валяпровая кислота

Единственная пролонгированная форма  
для маленьких детей



Депакин® Хроносфера™  
100 мг

Депакин® Хроносфера™  
250 мг

Депакин® Хроносфера™ 500 мг  
валяпровая кислота

Депакин® Хроносфера™ 750 мг  
валяпровая кислота

Депакин® Хроносфера™ 1000 мг<sup>\*</sup>  
валяпровая кислота  
гранулы пролонгированного действия  
для приема внутрь

Выше  
эффективность  
и безопасность\*

- + Нейтральный вкус
- + Без сахара и красителей
- + Легко глотать

\* В сравнении с формами немедленного высвобождения.

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ  
О ПРЕПАРАТЕ  
МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ  
В ИНСТРУКЦИИ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

sanofi aventis

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.  
[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

Рег. уд.: ЛОР-00510708-030708

же ТРМ при криптогенных эпилепсиях любой локализации и симптоматических неокортикальных). При палеокортикальной эпилепсии у детей с наличием очаговой неврологической симптоматики, интеллектуального снижения и аффективных расстройств эффективность применения ТРМ была сопоставима с эффектом VPA (62 и 65%,  $p > 0,05$  соответственно) и превышала эффективность CBZ (29%,  $p < 0,05$ ). При неокортикальных эпилепсиях с наличием неврологического дефицита и/или психических расстройств эффективность ТРМ была крайне низкая, и препарат уступал CBZ (0 против 21%,  $p < 0,001$  при затылочных эпилепсиях и 6 против 17%,  $p < 0,01$  при лобных эпилепсиях).

Аналогичная тенденция отмечалась при оценке влияния ЭЭГ-характеристик на эффективность препаратов. Как при палеокортикальной, так и при неокортикальных эпилепсиях эффективность VPA была выше, чем у CBZ при наличии изменений фоновой активности (при височной медиальной 70 против 37%,  $p < 0,01$ , при затылочной 59 против 33%,  $p < 0,05$  и при лобной 51 против 20%,  $p < 0,01$ ) и эпилептиформной активности (84 против 66%,  $p < 0,001$  при височной медиальной, 69 против 38%,  $p < 0,01$  при затылочной и 57 против 19%,  $p < 0,001$  при лобной). При палеокортикальной эпилепсии эффективность ТРМ при диффузном и региональном замедлении фонового ритма была сопоставима с таковой у VPA и превышала эффективность применения CBZ (67% для ТРМ против 37% для CBZ,  $p < 0,01$ ; 71% для ТРМ против 52% для CBZ,  $p < 0,05$  соответственно). При затылочной эпилепсии лечение ТРМ при наличии изменений фоновой активности на ЭЭГ не позволило достичь полного контроля над приступами ни у одного пациента. При лобной эпилепсии эффективность ТРМ была сопоставима с эффективностью CBZ как при изменениях фоновой активности (12 и 20%,  $p > 0,05$  соответственно), так и при наличии эпилептиформной активности (11 и 19%,  $p > 0,05$  соответственно).

В группе больных с височной медиальной эпилепсией применение VPA и ТРМ оказалось достоверно более эффективным по сравнению с CBZ при фокальных корковых дисплазиях (89 против 0%,  $p < 0,01$  и 100 против 0%,  $p < 0,01$  соответственно) и исходе перивентрикулярной лейкомаляции (77 против 40%,  $p < 0,05$ , 100 против 40%,  $p < 0,01$  соответственно). При неокортикальных эпилепсиях эффективность VPA значительно превосходила CBZ в случае наличия патологических изменений на МРТ (при затылочных эпилепсиях 61 против 30%,  $p < 0,05$ , при лобных эпилепсиях 48 против 21%,  $p < 0,001$ ). При затылочных эпилепсиях назначение ТРМ при наличии изменений на МРТ было неэффективно. Достоверное различие эффективности VPA и CBZ было характерно для фокальных корковых дисплазий (63 против 20%,  $p < 0,05$  соответственно), но не для атрофических изменений (43 против 29%,  $p > 0,05$  соответственно) и архаидальных кист

(75 и 67%,  $p > 0,05$  соответственно). У пациентов с лобными эпилепсиями при наличии изменений на МРТ эффективность ТРМ была минимальной (2%). Достоверное различие эффективности VPA и CBZ было характерно как для фокальных корковых дисплазий (55 против 21%,  $p < 0,01$  соответственно), так и атрофических изменений (42 против 22%,  $p < 0,05$  соответственно). Применение ТРМ при наличии фокальных корковых дисплазий и атрофических изменений было неэффективно.

Полного контроля над приступами при инициальной терапии VPA височной медиальной эпилепсии удалось достичь в достоверно большем проценте случаев, чем при инициальной терапии CBZ (79 против 52%,  $p < 0,05$ ). Результаты инициальной терапии ТРМ были сопоставимы с VPA (80 и 79% соответственно). При назначении CBZ после предшествующей безуспешной терапии другим препаратом доля пациентов, достигших ремиссии, снижается (с 52 до 17%,  $p < 0,01$ ), причем при использовании ТРМ эта закономерность отмечена в меньшей степени (с 80 до 46%,  $p > 0,05$ ). В качестве препарата второго выбора

ТРМ оказался более эффективным в достижении ремиссии, чем CBZ (46 против 17%,  $p < 0,05$ ). Эффективность применения VPA не зависит от очереди их применения и превышает эффект CBZ ( $p < 0,01$ ). При неокортикальных эпилепсиях эффективность инициальной терапии VPA была выше по сравнению как с CBZ (при затылочных эпилепсиях 82 против 37%,  $p < 0,001$ ; при лобных 63 против 26%,  $p < 0,001$ ), так и ТРМ (при затылочных эпилепсиях 82 против 33%,  $p < 0,01$ ; при лобных 63 против 13%,  $p < 0,05$ ). При затылочных эпилепсиях результаты инициальной терапии ТРМ достоверно не отличались от CBZ (33 и 37%,  $p > 0,05$ ). При назначении после проведения предшествующей безуспешной терапии другим препаратом эффективность применения всех трех препаратов снижается, но эффективность VPA в качестве препарата второй очереди превосходит как CBZ (56 против 15%,  $p < 0,01$ ), так и ТРМ (56 против 14%,  $p < 0,01$ ). При лобных эпилепсиях эффективность исследуемых препаратов существенно не зависела от очередности их применения. Наиболее часто полный контроль над приступами достигался при применении VPA как при инициальной терапии (63 против 26%,  $p < 0,001$  для CBZ и 13% для ТРМ,  $p < 0,001$ ), так и после предшествующей безуспешной терапии другими средствами (50 против 30%,  $p < 0,05$  для CBZ и 7%,  $p < 0,001$  для ТРМ). ТРМ уступал по эффективности CBZ как препарат первой очереди (13 против 26%,  $p > 0,05$ ), так и в качестве препарата второй очереди (7 против 30%,  $p < 0,05$ ).

Частота возникновения нежелательных эффектов, потребовавших отмены препарата (главным образом за счет нейротоксических и психиатрических осложнений), при применении VPA была минимальной и не зависела от локализации очага (5—6%). Частота нежелательных эффектов CBZ также

**■ В целом во всех трех группах эффективность VPA была выше по сравнению с CBZ и ТРМ. Если ТРМ показал эффективность, сравнимую с CBZ в группе больных с палеокортикальной эпилепсией, то в группе пациентов с неокортикальными эпилепсиями CBZ позволил достичь долговременной ремиссии у большего числа пациентов.**

не зависела от локализации очага (19–21%), была во всех группах выше по сравнению с VPA ( $p < 0,001$ ). При височной медиальной эпилепсии нежелательные эффекты ТРМ встречались реже, чем при лечении CBZ (9 против 19%,  $p < 0,05$ ), и их частота была сопоставима с VPA (9 и 5% соответственно,  $p > 0,05$ ). При затылочной эпилепсии частота нежелательных эффектов при применении ТРМ была сопоставима с CBZ (17 и 21% соответственно,  $p > 0,05$ ) и превышала такую у VPA (17 против 6%,  $p < 0,05$ ). При лобной эпилепсии частота нежелательных эффектов была максимальной у ТРМ (31%), превышая такую у CBZ (20%,  $p < 0,001$ ) и VPA (6%,  $p < 0,001$ ).

В зависимости от локализации очага особенности эпилептического процесса могут по-разному предопределять эффективность антиэпилептических препаратов, что может быть обусловлено различной экспрессивностью и чувствительностью мишеней в различных структурах головного мозга [12].

В большинстве клинических ситуаций наибольшей эффективностью обладают VPA. При выборе второго препарата необходимо учитывать локализацию очага, этиологию симптоматической парциальной эпилепсии, возраст начала заболевания и картину ЭЭГ.

При височной медиальной эпилепсии в качестве препарата второй очереди наиболее эффективно применение ТРМ (особенно при дебюте заболевания до 1 года, наличии кли-

нико-энцефалографических маркеров органического поражения головного мозга, фокальных корковых дисплазий и исходе перивентрикулярной лейкомаляции). При неокортикальных эпилепсиях в качестве второго препарата возможно применение как CBZ, так и ТРМ.

**■ По клиническим характеристикам, а также данным ЭЭГ и МРТ, достоверных различий между группами, получавшими карбамазепин (CBZ), препараты вальпроевой кислоты (VPA) и топирамат (TRM), выявлено не было, что позволило провести прямое сравнение эффективности препаратов.**

При лобных эпилепсиях в качестве второго препарата эффективность карбамазепина выше, особенно при дебюте заболевания после 1 года, наличии клинико-энцефалографических маркеров поражения головного мозга, фокальных корковых дисплазиях и атрофических изменениях. Применение ТРМ также может оказаться эффективно при дебюте заболевания до 1 года, криптогенной форме или при наличии

арахноидальных кист. Однако в этих случаях следует помнить о более высокой частоте развития осложнений (главным образом нейротоксических) при лечении ТРМ.

При затылочных эпилепсиях при наличии изменений на МРТ, клинико-энцефалографических маркеров органического поражения головного мозга и при дебюте заболевания до 11 лет ТРМ неэффективен. Возможно его эффективное применение при дебюте заболевания в возрасте от 11 лет и старше у пациентов с криптогенными формами затылочной эпилепсии.

Таким образом, при фокальных эпилепсиях применение вальпроевой кислоты оправдано, эффективно и наиболее безопасно в клинической практике.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Marson A.G., Kadir Z.A., Hutton J.L., Chadwick D.W. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia*, 1997; 38: 859–880.
2. Asconape J.J. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2002 Mar; 22 (1): 27–39.
3. В.А.Карлов, П.Н.Власов, А.О.Хабитова. Депакин 300 и депакин-хроно в терапии эпилепсии. *Ж. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова*, 1999; 99 (10): 20–5.
4. Карлов В.А., Бондарева И.Б., Андреева О.В. Оптимизация дозирования препаратов финлепсин и финлепсин-ретард у больных парциальной эпилепсией на основе популяционного моделирования и лекарственного мониторинга. *Ж. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова*, 2002; 102 (6): 15–20.
5. Connock M., Frew E., Evans B.W., Bryan S., Cummins C., Fry-Smith A., Li Wan Po A., Sandercock J. The clinical effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. *Health Technology Assessment* 2006, 10 (7) 1–1149.
6. Coppola G. Treatment of partial seizures in childhood. *CNS Drugs*, 2004; 18 (3), 133–156.
7. French J.A., Kanner A.M., Bautista J., Abou-Khalil B., Browne T., Harden C.L., Theodore W.H., Bazil C., Stern J., Schachter S.C., Bergen D., Hirtz D., Montouris G.D., Nespeca M., Gidal B., Marks W.J Jr., Turk W.R., Fischer J.H., Bourgeois B., Wilner A., Faught R.E. Jr., Sachdeo R.C., Beydoun A., Glauser T.A.; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004 Apr 27;62(8):1261–73.
8. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Snaa A., Chadwick D., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., Perucca E., Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1094–120.
9. Hirsch E., de Saint-Martin A., Arzimanoglou A. New insights into the clinical management of partial epilepsies. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 5:S13–17.
10. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2003 Dec;44(12):1573–7.
11. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б., Соборнова А.М. Топамакс при монотерапии эпилепсии. *Ж. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова*, 2004;104(8):35–40.
12. Hassel B., Tauboll E., Shaw R., Gjerstad L., Dingleline R. Region-specific changes in gene expression in rat brain after chronic treatment with levetiracetam or phenytoin. *Epilepsia*, 2010; Early View publication.